

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2001213829 A**(43) Date of publication of application: **07.08.01**

(51) Int. Cl.

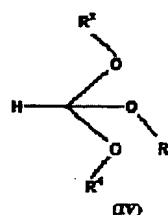
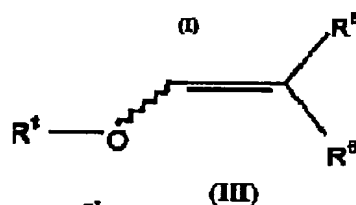
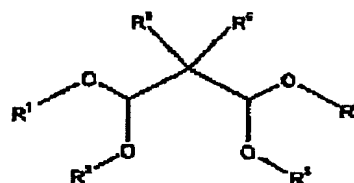
C07C 41/54**C07B 61/00****C07C 43/303**(21) Application number: **2001017345**(22) Date of filing: **25.01.01**(30) Priority: **28.01.00 US 2000 493908**(71) Applicant: **DEGUSSA HUELS AG**(72) Inventor: **BAUER FRANK DR
SUBRAMANIAM CHITTOOR****(54) METHOD FOR PRODUCING SUBSTITUTED
MALONDIALDEHYDE- ACETAL**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing a 2-substituted malondialdehyde- acetal and a 2,2-disubstituted malondialdehyde-acetal from an orthoformate and a substituted vinyl ether in the presence of an azide catalyst.

SOLUTION: A compound represented by general formula I (wherein R1 to R4 are each a 1-12C alkyl group or the like; and R5 and R6 are each an aryl, COOH or the like) is produced by reacting a compound represented by general formula III with the orthoformate represented by general formula IV. Thus, the reaction product can be obtained without shortcomings of many processing lines and/or stoichiometric salt formation and/or an excessive amount of waste water.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-213829

(P2001-213829A)

(43) 公開日 平成13年8月7日(2001.8.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
C 0 7 C 41/54		C 0 7 C 41/54	
C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 C 43/303		C 0 7 C 43/303	

審査請求 未請求 請求項の数37 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2001-17345(P2001-17345)	(71) 出願人	599020003 デグサーヒュルス アクチェンゲゼルシャ フト ドイツ連邦共和国、 フランクフルト ア ム マイン ワイスフラウエンストラーセ 9
(22) 出願日	平成13年1月25日(2001.1.25)	(72) 発明者	フランク パウアー ドイツ連邦共和国 ハルテルン レーマー シュトラッセ 59 アー
(31) 優先権主張番号	09/493908	(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄 (外3名)
(32) 優先日	平成12年1月28日(2000.1.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

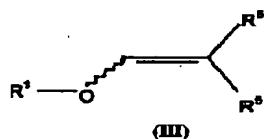
(54) 【発明の名称】 置換されたマロンジアルデヒド-アセタールの製造法

(57) 【要約】

【課題】 アジド触媒の存在下でのオルトギ酸塩及び置換されたビニルエーテルからの2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び2, 2, -二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールの製造法。

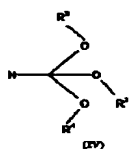
【解決手段】 一般式 I I I :

【化1】



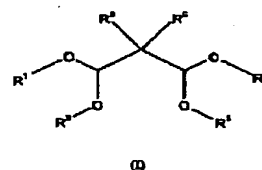
で示される化合物と一般式 I V :

【化2】



で示されるオルトギ酸塩とを反応させて一般式 I :

【化3】



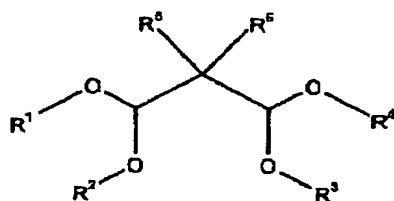
で示される化合物を製造する。

【効果】 多くの処理工程及び／又は化学量論的塩形成及び／又は過剰な廃水量の欠点なしに得られる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 I :

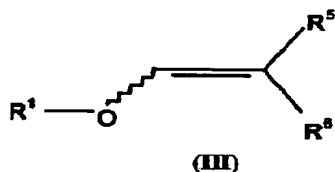
【化 1】



(I)

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、炭素原子を 12 個まで有する同一か又は異なるアルキル基、シクロアルキル基、アルアルキル基又はアリール基からなるグループから選択されており； R^5 及び R^6 は、互いに独立に、H、アルキル、シクロアルキル、アルアルキル、アリール、 COOH 、 COONa 、 COOR 、 CHO 、 $\text{C}(\text{OR})_2$ 、 CN 、 CONH_2 、 CONHR 又は CONR_2 からなるグループから選択される基を表す（但し、 R^5 及び R^6 は、双方ともが H、アルキル、シクロアルキル又はアルアルキルでなくともよい）】で示される 2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び 2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールの製造法において、一般式 I I I :

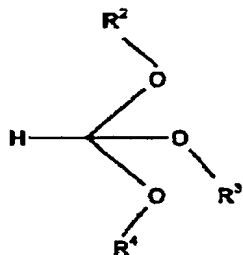
【化 2】



(III)

で示される化合物と一般式 I V :

【化 3】



(IV)

で示されるオルトギ酸塩との反応を含むことを特徴とする、2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び 2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールの製造法。

【請求項 2】 均一系触媒又は不均一系触媒の存在下に反応を実施する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】 触媒濃度が、化合物 I I I の約 0.0001 ~ 5000 質量%の間である、請求項 2 に記載の

方法。

【請求項 4】 一般式 I I I の化合物に対して約 0.1 ~ 30 質量%の間の触媒濃度での均一系触媒の存在下に反応を実施する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】 触媒濃度が、化合物 I I I の約 0.1 ~ 15 質量%の間である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】 触媒がアジドである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】 触媒を、ルイス酸及びルイス酸の混合物からなるグループから選択する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】 ルイス酸を、 SnCl_4 、 FeCl_3 、 BF_3 及びこれらの混合物からなるグループから選択する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】 SnCl_4 及び FeCl_3 からなる混合物を触媒系として使用する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】 Ru 、 Rh 、 Pd 、 Os 、 Ir 及び Pt からなるグループから選択される助触媒の存在下に反応を実施する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 11】 貴金属が、酸化度 > 0 を有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】 貴金属化合物を、 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 、1, 4-ベンゾキノン及びジ- γ -ブチルペルオキシドからなるグループから選択される反応混合物への酸化剤の添加によって安定化させる、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】 触媒を、反応混合物の他の成分に連続的又は半連続的に添加する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 14】 触媒又は助触媒又はその両方を、反応混合物の他の成分に連続的又は半連続的に添加する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 15】 反応混合物に重合抑制剤を添加する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 16】 約 -100℃ から 220℃ の範囲内で反応を実施する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】 約 -30℃ から 100℃ の範囲内で反応を実施する、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】 約 -15℃ から 50℃ の範囲内で反応を実施する、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】 約 -10℃ から 15℃ の範囲内で反応を実施する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】 一般式 I I I の化合物に対して、一般式 I V のオルトギ酸塩を約 10 倍までのモル過剰量で使用する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】 一般式 I I I の化合物に対してオルトギ酸塩を約 1.2 から 3 倍のモル過剰量で使用する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】 一般式 I V のオルトギ酸塩を、反応混合物の他の成分に添加する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】 オルトギ酸塩過剰量を回収し、処理に

返送する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】 オルトギ酸塩過剰量を回収し、処理に返送する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】 オルトギ酸塩過剰量を、反応混合物の他の成分に添加する、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 26】 出発物質又は生成物と懸念される程度に反応することのない溶剤又は溶剤混合物の存在下で反応を実施する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 27】 溶剤が炭化水素である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】 炭化水素を、トルエン、シクロヘキサン、エーテル及び塩素化した炭化水素からなるグループから選択する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】 発生した低沸点反応副生成物を反応の間に連続的に除去する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 30】 低沸点アルカノール及び低分子アルキルエステルを、分別蒸留によって除去する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】 2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び 2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールを、蒸留によって単離する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 32】 2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び 2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールを、分別蒸留によって単離する、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】 触媒を、蒸留の前に中和する、請求項 6 に記載の方法。

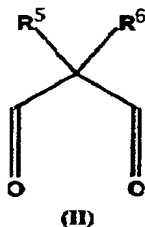
【請求項 34】 触媒を、濾過によって反応混合物から除去する、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 35】 反応混合物を、塩基の水溶液との接触製造と、引き続き水相の除去によって後処理する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 36】 一般式 I の 2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び 2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールを、加水分解して一般式 I

I :

【化 4】

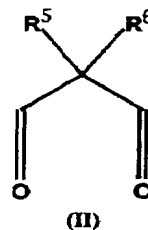


の遊離アルデヒドにし、別の化合物と反応させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 37】 一般式 I の 2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び 2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールを、加水分解して一般式 I

I :

【化 5】



10 の遊離アルデヒドにし、その場で別の化合物と反応させる、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

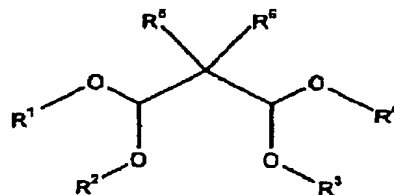
【発明の属する技術分野】本発明は、2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び 2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールの製造法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】一般式 I :

20 【0003】

【化 6】

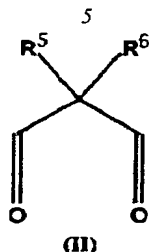


30 【0004】〔式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、炭素原子を 12 個まで有する同一か又は異なるアルキル基、シクロアルキル基、アルアルキル基又はアリール基であり、R⁵及びR⁶は、互いに独立に、H、アルキル、シクロアルキル、アルアルキル、アリール、COOH、COONa、COOR、CHO、C(OR)₂、CN、CONH₂、CONHR又はCONR₂からなるグループから選択される基を表す（但し、R⁵及びR⁶は、双方ともがH、アルキル、シクロアルキル又はアルアルキルでなくともよい）〕で示される置換されたマロンジアルデヒド-アセタールは、複素環式化合物の合成にとって重要な成分である。

【0005】一般式 I の化合物は、加水分解して容易に、それぞれ一般式 II :

【0006】

【化 7】



【0007】〔式中、 R^5 及び R^6 は、上記のものである〕で示される 2-置換された遊離マロンジアルデヒド及び 2, 2-置換された遊離マロンジアルデヒドにすることができる。

【0008】相応して、これらは、合成に一般式 I の遊離アルデヒドを必要とする生成物の前駆物質と見なされる。

【0009】一般式 I の置換されたマロンジアルデヒドは、通常、置換されていないマロンジアルデヒドよりも重合に対して安定性である。勿論これらは、熱不安定性であり、これは、例えば極めて寛大な条件下でのエトキシカルボニルマロンジアルデヒドの蒸留の際の 41 % の高率での損失によって明らかである (Bertz, S. H., Dabbagh, G., Cotte, P. : J. Org. Chem., 1982, 47, 2216)。複素環式化合物の合成のための一般式の化合物の使用から、取扱いの際の危険、生成物損失及び高分子物質による反応混合物の潜在的汚染が生じるし、更に、一般式 I の化合物が、室温を上回って長期貯蔵できるので、一般式 I のマロンジアルデヒドアセタールから一般式 I の置換されたマロンジアルデヒドを、特に大規模工業的条件下で、その使用の直前又は有利にその場で製造する場合には、有利である。

【0010】化合物、2-エトキシカルボニルマロンジアルデヒドは、特に多くの使用分野、例えばピリジン誘導体 (特開昭 61-289077 号公報、ピリミジン (Schenone, P., Sansebastiano, L., Mosti, L. : J. Heterocycl. Chem., 1990, 27 (2), 295)、ピラゾール (Holzer, W., Seiringer, G. : J. Heterocycl. Chem., 1993, 30, 865)、イソキサゾール (Kusumi, T. 他 : Tetrahedron Letters, 22 (1981) 36, 3451)、フェノール化合物 (Prelog, V., Wuersch, J., Koenigsbacher, K. : Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 258; Bertz, S. H., Dabbagh, G. : Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1982, 21, 306) の合成及び医薬品 (米国特許第 4808595 号; Genin, M., J. 他 : J. Med. Chem., 1998, 41, 5144) に使用されている。前記の広範に亘る使用可能性は、少なくとも部分的に、

塩基の存在下でのギ酸エチルを用いる 3, 3-ジエトキシプロピオネートの縮合による前記化合物の利用可能性に基づいている (Bertz, S. H., Dabbagh, G., Cotte, P. : J. Org. Chem., 1982, 47, 2216)。前記配合物は、ジアセタールの代わりに遊離アルデヒドを生じるが、しかし、若干の重大な欠点：例えば、3, 3-ジエトキシプロピオネートのコスト、出発物質である NaH の取扱いの困難さ及び廃水の発生がある。

10 【0011】エチル 2-ジメトキシメチル 3, 3-ジメトキシプロピオネートは、マロンジアルデヒドビス (ジメチルアセタール) とクロロギ酸エチルエステルとの反応によって製造することができる。しかしながら、この配合物は、合成の際に、カリウム及びジエチルエーテルのような危険な物質を取り扱わなければならないので、実験室での合成にのみ用いることができるにすぎない。更に、反応媒体としての液体アンモニアは、大規模工業的条件下では極めて高価である。

20 【0012】別の 2-置換されたマロンジアルデヒド誘導体の場合も、状況は同じである。例えば 2-シアノ 2-ジメチルアミノアクロレインは、2-シアノマロンジアルデヒドの安定性前駆物質であるのに対して、その合成は、アセトニトリルのヴィルスマイヤー-ハーケ-ホルミル化 (Vilsmeier-Haack-Formylierung) (Reichardt, G., Kermer, W. D. : Synthesis, 1970, 538) を経て、リンで汚染された廃水を過剰量で生じるし、ジメチルホルムアミド (DMF) に対して 32 % の収率を生じるにすぎない。更に、この配合物は、

30 著しく特殊であり、マロンジアルデヒド前駆物質の加水分解の際にジメチルアミンを生じる。

【0013】一般式 I の化合物の若干の用途、例えば置換されたピリジンの合成 (Benoit, R. 他 : J. Heterocycl. Chem. 1989, 26, 1595) が存在するけれども、しかし、その使用は、大部分、その利用可能性に制限されている。従って、一般式 I の 2-置換されたマロンジアルデヒドアセタール及び 2, 2-置換されたマロンジアルデヒドアセタールを、容易に利用可能な出発物質から、より多くの処理工程及び／又は化学量論的塩形成及び／又は過剰な廃水量の欠点なしに得られる一般的方法に対する需要が存在する。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明には、置換されたマロンジアルデヒドアセタールの製造法を提供するという課題が課されている。

【0015】

【課題を解決するための手段】前記課題は、本発明の方法により解決される。

50 【0016】本発明による方法は、2-置換されたビニ

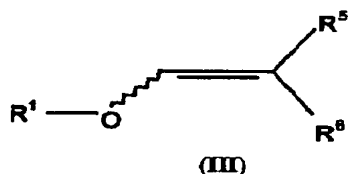
7

ルエーテル及び2, 2-二置換されたビニルエーテルへのオルトギ酸塩の添加によって一般式 I の化合物に容易に到達できるようにしており、これによって、上記の欠点が回避されている。

【0017】 発明の概要本発明は、一般式 I I I :

【0018】

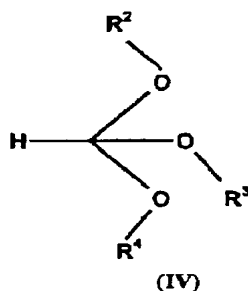
【化8】



【0019】 で示される化合物と一般式 I V :

【0020】

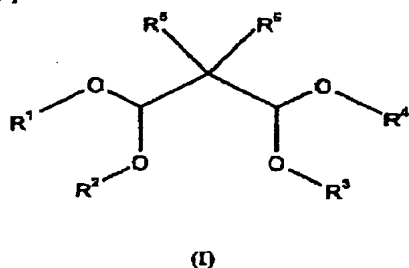
【化9】



【0021】 で示されるオルトギ酸塩との反応による、一般式 I :

【0022】

【化10】



【0023】 【式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、炭素原子を12個まで有する同一か又は異なるアルキル基、シクロアルキル基、アルアルキル基又はアリール基であり、R⁵及びR⁶は、互いに独立に、H、アルキル、シクロアルキル、アルアルキル、アリール、COOH、COONa、COOR、CHO、C(OR)₂、CN、CONH₂、CONHR又はCONR₂からなるグループから選択される基を表す(但し、R⁵及びR⁶は、双方ともがH、アルキル、シクロアルキル又はアルアルキルでなくともよい)】で示される2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールの製造法を実現している。

(5)

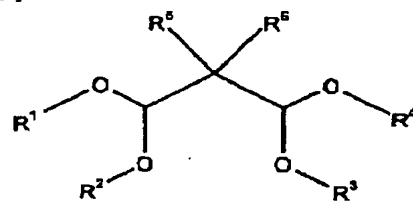
特開2001-213829

8

【0024】 発明のより詳細な説明本発明は、一般式 I :

【0025】

【化11】



10

【0026】 【式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、炭素原子を12個まで有する同一か又は異なるアルキル基、シクロアルキル基、アルアルキル基又はアリール基であり、R⁵及びR⁶は、互いに独立に、H、アルキル、シクロアルキル、アルアルキル、アリール、COOH、COONa、COOR、CHO、C(OR)₂、CN、CONH₂、CONHR又はCONR₂からなるグループから選択される基を表す(但し、R⁵及びR⁶は、双方ともがH、アルキル、シクロアルキル又はアルアルキルでなくともよい)】で示される2-置換されたマロンジアルデヒド-アセタール及び2, 2-二置換されたマロンジアルデヒド-アセタールの製造法を実現している。

20

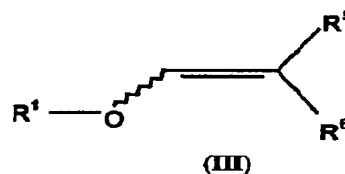
【0027】 遊離アルデヒドにするための一般式 I の化合物の加水分解の際、通常、アルコールの混合物が発生しない場合には有利である。従って、本発明の方法の有利な実施の際に、基R¹、R²、R³及びR⁴は同一である。

30

【0028】 一般式 I I I :

【0029】

【化12】



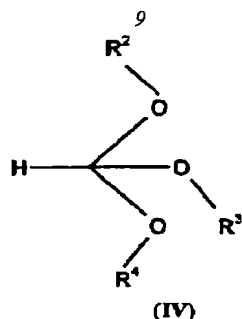
40

【0030】 【式中、R¹、R⁵及びR⁶は、上記と同じである】で示されるビニルエーテルを、一般式 I V :

【0031】

【化13】

50



【0032】〔式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、上記と同じである〕で示されるオルトギ酸塩と反応させる場合に、簡単に実施でき、かつ一般式Ⅰの２－置換されたマロンジアルデヒド－アセタール及び２，２－二置換されたマロンジアルデヒド－アセタールが有利に得られることが判明した。

【0033】触媒不在では、上記の反応は、通常、極端に緩徐に進行する。従って、触媒の存在下で反応を実施することが有利である。アジド触媒、特に強力なルイス酸を用いて、より良好な反応性及び選択性が達成される。かかる触媒は、例えば： $SnCl_4$ 、 $SnCl_3Ph$ 、 $AlCl_3$ 、 BBr_3 、 SbF_5 及び $ZnCl_2$ である。 $FeCl_3$ 及び BF_3 は、特に選択性及び反応性の均一系触媒であることが判明した。均一系触媒並びに不均一系触媒、例えば Al_2O_3 又はアジドモンモリロナイトは、従来の知識によれば、反応速度を上昇させるので、反応は、本発明による方法の有利な実施の際に、固定床触媒を用いて連続的に行われる。固定床触媒は、単独の化合物又は単独の鉱物性物質からなる必要はない。適当な担体（例えば SiO_2 ）に接する均一系触媒、特にルイス酸（例えば $FeCl_3$ ）及び市販の触媒、例えばEnvirocat EPZG（グレートブリテン島、マーシーサイド、プレスコット在のContract Chemicals Ltd. により販売）は、反応性及び取扱い特性に関連する利点を有することが判明した。

【0034】所望の反応速度にとって必要とされる触媒量は、試験の結果、広い範囲が判明し大部分は、触媒の性質及び特に R^5 及び R^6 一周辺における出発物質の置換メカニズムに左右される。通常、極めて反応性のルイス酸の場合でさえも、一般式ⅠⅠⅠの化合物に対して０．００００１質量％未満の触媒濃度で数日の反応時間になる。他方で、反応混合物が十分に希釈されている限り、本発明による方法を不均一系触媒を用いて連続的に実施する場合には、一般式ⅠⅠⅠの化合物に対して５００質量％までの触媒濃度を使用することが有利であると判明した。均一系触媒の使用の際には、約０．１％～３０％、有利に約１％～１５％の範囲内の濃度で、極めて多くの場合に、大規模工業的に許容される反応速度に至る。

【0035】少なくとも、若干の場合には、本発明によ

(6)

特開 2001-213829

10

る有利な触媒（例えば BF_3 、 Al_2O_3 及び $FeCl_3$ ）は、反応条件下で緩徐に失活していく。他方、この方法の経済性に関しては、触媒の高い反応能が、相対的に低い温度で特に有用である。従って、本発明による方法の１つの有利な実施の際には、触媒もしくは触媒混合物が、反応混合物の他の成分に連続的又は半連続的に添加される。触媒は、純粋な状態又は溶液として添加することができる。触媒溶液の添加には、供給ポンプを使用できるという利点がある。

10 【0036】触媒としての相対的に穏和なルイス酸の使用の際及び特に極めて強力なルイス酸又は強力なプロトン酸の使用の際でさえ、一般式ⅠⅠⅠのオルトギ酸塩は、 $220^\circ C$ を上回る反応温度で迅速に分解する。一方、 $-100^\circ C$ を下回る温度での反応速度は、あまりにも緩慢なので、大規模工業的に重要ではあり得ない。十分に速い反応速度と、一般式ⅠⅠⅠのオルトギ酸塩の甘受できる損失との間の最善の妥協点は、大部分、本発明により有利な触媒として使用されるルイス酸タイプに左右される。一般式ⅠⅠⅠの変換されたオルトギ酸塩に関する許容可能な収率は、約 -30 から $100^\circ C$ 、特に有利に約 $-15^\circ C$ から $50^\circ C$ 、モットも有利に約 $-10^\circ C$ から $15^\circ C$ の間の温度範囲内で迅速に達成される。

20 【0037】 Ru 、 Rh 、 Pd 、 Os 、 Ir 及び Pt のグループからの貴金属を含む助触媒の使用は、一般式Ⅰの化合物が、許容可能な速度でないか又はそもそも形成されない場合に、有利であることが判明した。本発明の方法の１つの有利な実施の際には、前記助触媒は、酸化度 >10 を有している。特に有利な助触媒は、 Pt^{2+} 、 Pt^{4+} 、 Pd^{2+} 及び Pd^{4+} 並びに $PtCl_2(ACN)_2$ 、 $PtCl_2(SET_2)_2$ 、 $PdCl_2(ACN)_2$ 、 $Pd(ACN)_4$ との錯体である。これらの助触媒の安定化のためには、反応混合物が、酸化剤（例えば Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 、 $1,4$ -ベンゾキノ

30 ン又はジ－ t －ブチルペルオキド）を、約 $1ppm$ から 10% の間の量で添加される場合に有利であることが判明した。

40 【0038】上記のように、一般式ⅠⅠⅠのオルトギ酸塩は、ルイス酸の存在下での加熱の際に部分的に分解する傾向がある。一般式ⅠⅠⅠのオルトギ酸塩との関連における一般式Ⅰの生成物の最高収率は、オルトギ酸塩が、反応混合物の他の成分に連続的又は半連続的に添加される場合に達成される。一般式ⅠⅠⅠの変換された化合物に関する収率及び一般式ⅠⅠⅠの化合物の変換率は、一般式ⅠⅠⅠの化合物に対して、一般式ⅠⅠⅠのオルトギ酸塩が 10 倍までのモル過剰量、有利に約 1.2 から 3 倍の過剰量を使用する場合に、更に増大させられる。驚異的なことに、一般式Ⅰの化合物の収率は、低沸点副生成物、例えばアルコール及びアルキルギ酸塩が反応の間に除去される場合に、一般に高められる。これらの低沸点物質の除去は、特に、上記の貴金属助触媒の１つが使

用される場合に、特に有利である。従って、本発明の方法の1つの有利な実施の際には、生じた低沸点の異物は、分別蒸留によって（有利に真空下に）連続的に除去される。

【0039】一般式ⅠⅠⅠの化合物は、重合感応性であり、即ち、これらは、ポリマーの形成の傾向がある。従って、一般式ⅠⅠⅠ及びⅠⅣの化合物の反応の際に、一般式ⅠⅠⅠの化合物の重合の際に、場合により1つの役割を果たすことのある反応熱に特別の注意を払う必要がある。かかる重合は、本発明による方法の有利な条件下では観察されなかったにもかかわらず、特に、反応が非連続的に進行する場合に、安全性を保證する対策を事前に講じなければならない。一般式ⅠⅣの化合物の十分な過剰量を使用するか又は反応混合物を適当な溶剤で十分に希釈する場合に、反応を安全に実現できることが判明した。理想的な場合には、かかる溶剤は、反応混合物の他の成分と反応することはない。従って、有利な溶剤は、炭化水素、例えばトルエン、シクロヘキサン、オクタン等又はエーテル、例えばポリエチレングリコールエーテル又はメチルー t -ブチルエーテルである。一般式ⅠⅣのオルトギ酸塩の一定の損失が、有利な条件下でも完全に回避することができないので、一般式ⅠⅠⅠの化合物の重合に基づく反応混合物の可能な過熱を阻止するためには、溶剤によって反応混合物を希釈することが、一般式ⅠⅣのオルトギ酸塩の十分な量の初めに実施した添加に比して有利である。反応混合物には、勿論、適当な安定化剤を添加することができる。この場合、既に安定化された出発物質の添加が有利であり、これにより、出発物質及び／又は生成物の損失が重合により生じることはない。かかる安定化剤は、例えばMEHQ（ヒドロキノンモノメチルエーテル、 p -メトキシフェノール）、2, 4-ジ- t -ブチル- p -クレゾール、ヒドロキノン（モノ）メチルエーテル、ヒドロキノン等である。しかしながら、本発明による有利な触媒は、反応条件下で失活する傾向があるので、該系の希釈は、どうしても必要というわけではない。一般式ⅠⅠⅠの化合物のそれぞれの重合は、反応混合物を加熱し、触媒の失活を増大させる。前記の意味で、本発明による方法は、本質的に安全である。従って、本発明の1つの有利な実施の際には、該系の希釈は、最小限にまで低減され、これにより、できるだけ高い空時収量を達成することができる。

【0040】一般式Ⅰの生成物の単離は、分別蒸留によって容易に実施することができる。出発物質は、一般式ⅠⅠⅠ及びⅠⅣの変換されていない出発物質は、一般式Ⅰの生成物よりも低い沸点を有しているので、生成物の分離後に再利用することができる。一般式Ⅰの化合物を更に精製するために、標準的な方法、例えば結晶化、カラムクロマトグラフィー処理等を使用することができる。本発明による方法の1つの有利な実施の際には、一

般式Ⅰの生成物が、蒸留によって更に精製される。

【0041】本発明による方法の特別な利点は、沸点が、一般式Ⅰの生成物の沸点に近い副生成物を大量には形成しないことにある。前記の理由から、式Ⅰの粗製生成物に、フラッシュ蒸留を施すことによって、一般式Ⅰの化合物を、高い純度（例えば99%）で得られる。

【0042】アジド触媒のタイプに応じて、機械的に除去する（例えば濾過）及び／又は低沸点物質及び／又は一般式ⅠⅠⅠ及びⅠⅣの出発物質の除去後に残留し続ける反応混合物もしくは粗製生成物を適当な塩基（例えばNaOCH₃、NaO- t -ブチル、NaOH、NEt₃、Na₂CO₃、NaHCO₃等）で中和することが有利であることもある。生じた塩は、原理的には確かに、粗製生成物中に残留していることもあるが、しかし、蒸留の前にこれらを機械的に除去する場合には、より良好な収率が達成される。

【0043】粗製反応混合物からのアジド触媒の除去のためのもう1つの方法の場合、該触媒を、水又は有利に塩基（例えば水酸化ナトリウム）の水溶液と接触させ、引き続き、水相を除去する。このアルカリ性の洗浄は、酸度を完全に除去する。この場合確かに、著量の廃水が発生し、アジド触媒は消失する。

【0044】蒸留による一般式Ⅰの生成物の単離の前に、本発明による有利な触媒が、十分に穏和である限り（例えばFeCl₃）、中和を実施する必要はない。それに応じて、反応混合物は、本発明の1つの有利な実施の際に、一般式ⅠⅠⅠ及びⅠⅣの変換していない出発物質の回収、引き続く、一般式Ⅰの生成物の蒸留によって処理される。蒸留温度及び滞留時間の最小化のためには、フラッシュ蒸発器又は蒸発器を用いて有利にヴィッシュシステム（Wischsystem）を用いて実施される連続的蒸留プロセス及び真空に引くことが有利である。

【0045】前記のように、一般式Ⅰの生成物は、加水分解して、容易に一般式ⅠⅠの遊離アルデヒドにすることができる。こうして形成された遊離アルデヒドは、変換させて二次製品、例えば複素環式化合物にするために単離する必要はない。二次製品の場合、一般式ⅠⅠのアルデヒドを、一般式Ⅰの化合物からその場で製造する場合に、より高い収率が達成されることが判明した。この知識は、反応条件下での一般式ⅠⅠの化合物の感応性に基いているようである。本発明の前記の説明により、次に若干の実施例を提示するが、これらは、専ら説明のために供するのであって、本発明を制限するものではない。

【0046】

【実施例】例 1：メチルー3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオネート
メチルートランス-3-メトキシアクリレート17.7gとトリメチルオルトギ酸塩32.3gとからなる攪拌

混合物に、 FeCl_3 1.0 g を添加した。この混合物を、24時間 40°C に加熱した。室温への冷却後に、無水炭酸ナトリウム5.00 g を添加した。この混合物を2時間攪拌し、引き続き濾過し、かつフィルターケーキをトリメチルオルトギ酸塩で洗浄した。分別蒸留により、533 Pa で 100°C の沸点を有する無色の液体12.9 g (変換していないメチルートランス-3-メトキシアクリレートに対して理論値の76.5%) が得られた。この液体のガスクロマトグラフィー分析により、>99%の含量を確認した(FID-測定)。

【0047】例 2: メチル-3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオネート

メチルートランス-3-メトキシアクリレート17.7 g とトリメチルオルトギ酸塩32.3 g とからなる攪拌混合物に、 FeCl_3 0.4 g を添加した。この混合物を24時間 40°C に加熱したが、この場合、6時間毎に、 FeCl_3 0.2 g を添加した。室温への冷却後に、無水炭酸ナトリウム5.00 g を添加した。次に、この反応混合物を2時間攪拌した。濾過、トリメチルオルトギ酸塩を用いるフィルターケーキの洗浄及び分別蒸留により、533 Pa で 100°C の沸点を有する無色の液体13.5 g (変換していないメチルートランス-3-メトキシアクリレートに対して理論値の80%) が得られた。この液体のガスクロマトグラフィー分析により、>99%の含量を確認した(FID-測定)。

【0048】例 3: メチル-3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオネート

メチルートランス-3-メトキシアクリレート17.7 g とトリメチルオルトギ酸塩32.3 g とからなる攪拌混合物に、 PhSnCl_3 1.0 g を添加した。この混合物を、24時間 60°C に加熱した。室温への冷却後に、無水炭酸ナトリウム5.00 g を添加した。この混合物を2時間攪拌し、引き続き、濾過紙、かつフィルターケーキをトリメチルオルトギ酸塩で洗浄した。分別蒸留により、533 Pa で 100°C の沸点を有する無色の液体11.6 g (変換していないメチルートランス-3-メトキシアクリレートに対して理論値の69%) が得られた。この液体のガスクロマトグラフィー分析により、>99%の含量を確認した(FID-測定)。

【0049】例 4: メチル-3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオネート

メチルートランス-3-メトキシアクリレート116.0 g とトリメチルオルトギ酸塩530.0 g とからなる攪拌混合物に、 FeCl_3 5.0 g を添加した。この混合物を、30時間 35°C に加熱したが、この場合、6時間毎に、 FeCl_3 を更に1.0 g 添加した。室温への冷却後に、この混合物を、30%のナトリウムメトキシドの供給によって中和した。2時間の攪拌後に、これに、PEG-ジメチルエーテル(MG=1000 g/モル)を添加した。トリメチルオルトギ酸塩過剰量を、分

別蒸留によって回収した。残留物質の減圧蒸留により、533 Pa で 100°C の沸点を有する無色の液体155.4 g (変換していないメチルートランス-3-メトキシアクリレートに対して理論値の80%) が得られた。この液体のガスクロマトグラフィー分析により、>99%の含量を確認した(FID-測定)。

【0050】例 5: メチル-3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオネート

メチルートランス-3-メトキシアクリレート35.4 g からなる攪拌混合物に、 FeCl_3 0.2 g を添加した。この混合物を、24時間 60°C に加熱したが、この場合、12時間に亘って、トリメチルオルトギ酸塩64.6 g 及びこれとは別個に FeCl_3 2.0 g を添加した。この混合物を、更に12時間攪拌した。室温への冷却後に、無水炭酸ナトリウム7.0 g を添加した。2時間の攪拌後に、この混合物を濾過し、かつフィルターケーキをトリメチルオルトギ酸塩20.0 g で洗浄した。分別蒸留により、533 Pa で 100°C の沸点を有する無色の液体17.3 g (変換していないトリメチルオルトギ酸塩に対して理論値の70%) が得られた。この液体のガスクロマトグラフィー分析により、>99%の含量を確認した(FID-測定)。

【0051】例 6: エチル-3, 3-ジエトキシ-2-ジメトキシエチルプロピオネート

エチル-3-エトキシアクリレート(異性体からなる混合物; エチルブromアセテート、エチルオルトギ酸塩及びZnから製造)48.00 g とトリエチルオルトギ酸塩148.00 g とからなる攪拌混合物に、 FeCl_3 4.00 g を添加した。この混合物を、翌日まで 40°C で加熱した。室温への冷却後に、無水炭酸ナトリウム15.0 g を添加した。この混合物を2時間攪拌し、引き続き、濾過紙、かつフィルターケーキをトリエチルオルトギ酸塩で洗浄した。266 Pa で 100°C の加熱による残留出発物質の除去により、黄色の残分22.1 g (エチル-3-エトキシアクリレートに対して理論的収率の68%) が得られた。残分を、 ^1H -及び ^{13}C -NMR-スペクトル分析によってエチル-3, 3-ジエトキシ-2-ジメトキシエチルプロピオネートと同定した。ガスクロマトグラフィー分析により、>97%の含量を確認した(FID-測定)。

【0052】例 7: 2-メチル-3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチル-メチルプロピオネート

3-メトキシメチルメタクリレート(異性体の混合物; メチル-2, 3-ジブrom-2-メチルプロピオネートとナトリウムエチラートとから製造)20.6 g とトリメチルオルトギ酸塩150.0 g とからなる攪拌混合物に、 FeCl_3 2.00 g を添加した。この混合物を、48時間 40°C に加熱した。室温への冷却後に、無水炭酸ナトリウム15.00 g を添加した。2時間の攪拌後に、この混合物を濾過し、かつフィルターケーキ

をトリメチルオルトギ酸塩で洗浄した。濾過された反応混合物のGC/MS-分析及びGC/IR-分析により、2-メチル-3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオネートの形成を検出した。収率を、変換していない3-メトキシメチルメタクリレートに対する理論的収率の70%で求めた(FID-測定)。

【0053】例 8: 3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオニトリル

3-メトキシアクリルニトリル2.0gとトリメチルオルトギ酸塩4.0gとからなる攪拌混合物に、BF₃・OEt₂2.0gを添加した。この混合物を、室温で48時間攪拌し、その後、ナトリウムメチレート溶液(30質量%)で中和した。濾過した反応混合物のGC-分析により、3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオニトリルの形成(FID-測定)を検出しなかった。

【0054】例 9: 3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオニトリル

3-メトキシアクリルニトリル5.0gとトリメチルオルトギ酸塩109.0gとからなる攪拌混合物に、BF₃・OEt₂2.5g及びPdCl₂(ACN)₂1.0gを添加した。この混合物を、室温で18時間攪拌し、その後、ナトリウムメチレート溶液(30質量%)で中和した。濾過した反応混合物のGC-分析により、変換していない3-メトキシアクリルニトリルに対して理論的収率の55%の高さで3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオニトリルの形成を確認した(FID-測定)。

【0055】例 10: 2-クロル-1, 1, 3, 3-テトラメトキシプロパン

3-メトキシビニルクロリド(異性体からなる混合物; 2, 2-ジクロルエチルメチルエーテルとKOHとから製造)1.50gとからなる攪拌混合物に、FeCl₃0.20gを添加した。この混合物を、35℃に加熱したが、この場合、8時間に亘って、トリメチルオルトギ酸塩30.0g及びこれとは別個にFeCl₃0.40gを添加した。この混合物を、更に20時間攪拌した。室温への冷却後に、無水炭酸ナトリウム3.0gを添加した。2時間の攪拌後に、この混合物を濾過し、かつフィルターケーキをトリメチルオルトギ酸塩で洗浄した。この濾液のGC/MS-分析及びGC/IR-分析により、変換していない3-メトキシビニルクロリドに対して収率の65%の高さで、2-クロル-1, 1, 3, 3-テトラメトキシプロパンの形成を確認した。

【0056】例 11: メチル-3, 3-ジメトキシ-2-ジメトキシメチルプロピオネート

この場合、トリメチルオルトギ酸塩とメチルートランス-3-メトキシアクリレートのモル比を2:1にし、温度を7℃に低下させただけで例4と同じ方法を実施した。触媒としては、トリメチルオルトギ酸塩に対して4.5モル%のFeCl₃を使用した。反応時間を、20.5時間に制限した。前記の手段によって、変換していないメチルートランス-3-メトキシアクリレートに対して>90%もしくは変換していないトリメチルオルトギ酸塩に対して53%の単離収率を達成した。

フロントページの続き

(72) 発明者 チトーア サブラマニラム
アメリカ合衆国 ニュー ジャージー イ
ースト ブランズウィック ハイッド パー
ク ドライヴ ナンバー 6